

- 2007年 5月 22日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0522001号）、同接受（参照1,68~70）
- 2007年 5月 24日 食品安全委員会第191回会合（要請事項説明）（参照71）
- 2007年 7月 27日 農薬専門調査会幹事会第23回会合（参照72）
- 2007年 9月 4日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 9月 6日 食品安全委員会第205回会合（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

\*：2007年2月1日から  
\*\*：2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)		
鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

\*：2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至

太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎  
布柴達男

與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)  
林 真 (座長代理\*)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 真  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子  
三枝順三

佐々木有  
代田真理子\*\*\*\*  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*  
西川秋佳\*\*  
布柴達男

根岸友恵  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

## 要 約

シアノイミダゾール系殺菌剤である「シアゾファミド」(IUPAC: 4-クロロ-2-シアノ-*N,N*-ジメチル-5-*p*-トリルイミダゾール-1-スルホンアミド) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(トマト、ばれいしょ、ブドウ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス)、亜急性毒性(ラット、イヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

毒性試験において、シアゾファミド投与による軽度な影響が腎等に認められた。試験結果から、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の17.1 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.17 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：シアゾファミド

英名：cyazofamid (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：4-クロロ-2-シアノ-*N,N*-ジメチル-5-*p*-トリルイミダゾール-1-スルホンアミド

英名：4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

CAS (No.188425-85-6)

和名：4-クロロ-2-シアノ-*N,N*-ジメチル-5-(4-メチルフェニル)-1*H*-イミダゾール-1-スルホンアミド

英名：4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-imidazole-1-sulfonamide

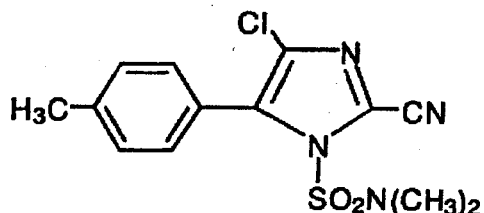
### 4. 分子式

$C_{13}H_{13}ClN_4O_2S$

### 5. 分子量

324.8

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

シアゾファミドは1987年に石原産業株式会社により開発されたシアノイミダゾール系殺菌剤であり、2001年4月に初めて我が国で登録された。

作用機序はミトコンドリア内電子伝達系コンプレックスIIIのQ<sub>i</sub>サイト阻害であり、藻菌類に対して種特異的に作用すると言われている。すでに、フランス、ドイツ、英国等でばれいしょ等を対象に登録されている。

シアゾファミドはこれまで、ほうれんそう、こまつな、かんきつ等に残留基準が設定されているが、今回、さらに石原産業株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請（大豆、レタス、わけぎ等）がなされ、参照1～52、58、59、64、68～70の資料が提出されている。

## II. 試験結果概要

各種運命試験 (II. 1~4) は、シアゾファミドのベンゼン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの (Bz- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミド) 及びイミダゾール環 4 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (Im- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミド) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はシアゾファミドに換算した。代謝物/分解物及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験 (ラット)

#### (1) 単回投与

SD ラット (一群雌雄各 3~5 匹) に Bz- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミド及び Im- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミドを 0.5 mg/kg 体重 (低用量) または 1000 mg/kg 体重 (高用量) の用量でそれぞれ単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

Bz- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミド及び Im- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミド投与での血液中放射能濃度は低用量群で投与 0.5 時間後、高用量群で投与 0.25 時間後に最大となり、最高濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) はそれぞれ 0.24~0.35  $\mu\text{g/g}$ 、48.1~75.6  $\mu\text{g/g}$  であった。半減期 ( $T_{1/2}$ ) は低用量群で 4.4~5.8 時間、高用量群で 7.6~11.6 時間であり、標識位置による大きな違いは見られなかった。

単回投与における組織分布は表 1 に示されている。

表 1 主要組織の残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与条件	性別	検体	$T_{\text{max}}$ 付近*	168 時間後
低用量	雄	Bz- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミド	腎(1.72), 肝(0.455), 血液(0.424), 副腎(0.166), 肺(0.145), その他(0.2 未満)	肝(0.0014)、腎(0.0012)、その他(0.001 未満)
		Im- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミド	腎(0.715), 肝(0.182), 血液(0.179), その他(0.2 未満)	全ての組織で 0.001 未満
	雌	Bz- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミド	腎(1.23), 肝(0.776), 血液(0.334), 副腎(0.170), 卵巣(0.164), 脂肪(0.150), 肺(0.131), 甲状腺(0.109), 子宮(0.103), その他(0.2 未満)	腎(0.0017)、肝(0.0017)、副腎(0.0011)、その他(0.001 未満)
		Im- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミド	腎(0.535), 肝(0.310), 血液(0.152), その他(0.2 未満)	腎(0.0013)、その他(0.001 未満)
高用量	雄	Bz- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミド	腎(64.9), 血液(28.9), 肝(25.1), 甲状腺(22.4), 副腎(13.4), 脂肪(11.0), その他(10.0 未満)	全ての組織で 0.5 未満
		Im- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミド	腎(35.7), 肝(23.8), 血液(22.1), 脂肪(10.3), その他(10.0 未満)	全ての組織で 0.5 未満
	雌	Bz- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミド	腎(69.9), 脂肪(62.4), 副腎(58.3), 肝(41.2), 血液(34.2), 甲状腺(28.0), 卵巣(21.7), 肺(14.6), 子宮(12.7), 心臓(10.5), その他(10.0 未満)	腎(0.5)、その他(0.5 未満)
		Im- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミド	腎(57.1), 肝(31.3), 肺(30.7), 血液(29.4), 卵巣(18.4), 副腎(15.3), 子宮(10.7), 脂肪(10.0), その他(10.0 未満)	全ての組織で 0.5 未満

\* :  $T_{\text{max}}$  (最高濃度到達時間) 付近は、低用量群で投与 0.5 時間後、高用量群で投与 0.25 時間後。

投与後 24 時間の尿及び糞中に総投与放射能(TAR)の 90%以上が排泄され、投与 168

時間後の組織中に 0.5%TAR 未満が残存した。低用量群の主な排泄経路は尿であり、投与後 168 時間に 49.1~68.3%TAR が排泄された。高用量群の主な排泄経路は糞であり、投与後 168 時間に 94.2~97.5%TAR が排泄された。

低用量群では、投与後 24 時間の尿中における主要代謝物として CCBA が 47.8~59.3%TAR (雄) 及び 23.1~25.9%TAR (雌)、CH<sub>3</sub>SO-CCIM が 0.4~0.6%TAR (雄) 及び 7.7~8.3%TAR (雌)、CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-CCIM が 0.2%TAR (雄) 及び 5.4~5.8%TAR (雌) 検出され、尿中代謝物の生成量に性差が認められた。また投与後 48 時間の糞中にはシアゾファミドが 18.4~20.8%TAR (雄) 及び 13.5~17.7%TAR (雌) 検出された。

高用量群では、投与後 24 時間の尿中における主要代謝物として CCBA が 1.14~1.93%TAR、CH<sub>3</sub>SO-CCIM が 0.01~0.14%TAR、CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-CCIM が 0.01~0.08%TAR、投与後 48 時間の糞中にはシアゾファミドが 78.4~92.9%TAR 検出された。また、肝及び腎における主要代謝物は CCBA であった。シアゾファミドの主要代謝経路は、スルホンアミド基の加水分解(CCIM)、トリル基側鎖の酸化によるカルボン酸の生成(CCBA)、そして抱合体生成であると考えられた。(参照 2,3)

## (2) 反復投与

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に、非標識体のシアゾファミドを 0.5 mg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与後、Bz-<sup>14</sup>C-シアゾファミドを同用量で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

シアゾファミドは、単回投与よりも反復投与の方が尿中により多くの放射能として排泄され、投与後 168 時間の尿中に 62.8~72.8%TAR、糞中に 20.8~31.6%TAR 排泄された。(参照 4)

## (3) 胆汁排泄

胆管カニュレーション処理した SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に Bz-<sup>14</sup>C-シアゾファミド及び Im-<sup>14</sup>C-シアゾファミドを 0.5 mg/kg 体重 (低用量) または 1000 mg/kg 体重 (高用量) の用量でそれぞれ単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

主要代謝物は CCBA が胆汁で 2.8~6.4% TAR、尿で 25.4~67.7%TAR、抱合体(CCIM、CCBA 及び CHCN の抱合体が含まれる) が胆汁で 7.4~25.2%TAR、尿中で 1.1~2.9% TAR、糞中ではシアゾファミドが 2.7~34.7%TAR 検出された。(参照 5)

表 2 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	Bz- <sup>14</sup> C-シアゾファミド				Im- <sup>14</sup> C-シアゾファミド			
	低用量		高用量		低用量		高用量	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	22.1	38.8	0.8	1.4	12.2	28.9	1.1	1.3
尿	61.6	40.5	5.2	3.6	41.0	43.6	4.1	2.7
糞	9.8	18.6	95.0	96.0	42.3	22.4	94.7	94.7

#### (4) 血液中及び胃内容物中における *in vitro* 代謝試験

SD ラット雄 6 匹より採取した血液及び胃内容物を用いて血液中及び胃内容物中における *in vitro* 代謝試験が実施された。血液試験では、血液中に Bz-<sup>14</sup>C-シアゾファミドを 0.4 µg/mL、又は Bz-<sup>14</sup>C-CCIM (0.27 µg/mL) をシアゾファミド換算値で 0.4 µg/mL の濃度となるように添加した。また、胃内容物試験では、胃内容物中に Bz-<sup>14</sup>C-シアゾファミドを 13.8 µg/g、又は Bz-<sup>14</sup>C-CCIM (9.11 µg/g) をシアゾファミド換算値で 13.8 µg/g となるように添加した。

シアゾファミドは血液中で速やかに代謝され、処理後 60 分で添加量の約 30% が代謝された。主要代謝物は CCIM であり、CCIM は処理 60 分後において代謝は認められなかった。胃内容物中ではシアゾファミド及び CCIM とともに処理 60 分後における代謝は認められず、胃内容物中で安定であると考えられた。シアゾファミドから動物における主な代謝物である CCBA への代謝は、CCIM を経由していると考えられた。(参照 6)

#### (5) シアゾファミド及び CCIM の比較代謝試験

SD ラット (一群各雄 5 匹) に Bz-<sup>14</sup>C-シアゾファミド又は Bz-<sup>14</sup>C-CCIM を 0.5 mg/kg 体重になるように経口投与し、シアゾファミド及び CCIM のラットにおける比較代謝試験が実施された。

投与 0.5 時間後の肝、血漿及び胃内容物における代謝物の割合 (各試料中の総残留放射能に対する割合、%TRR) は表 3 に示されている。シアゾファミドよりも CCIM 投与群の方が全血中及び肝中濃度が高く、CCIM の方が速やかに吸収されることが示唆された。

シアゾファミドは代謝の初期の段階で速やかに CCIM に代謝され、CCIM は CCBA に代謝されることが考えられた。(参照 7)

表 3 投与 0.5 時間後の肝、血漿及び胃内容物における代謝物 (%TRR)

試料	Bz- <sup>14</sup> C-シアゾファミド投与群	Bz- <sup>14</sup> C-CCIM 投与群
肝	シアゾファミド(6.1)、CCIM(24.2)、 CCBA(41.9)	CCIM(76.5)、CCBA(18.2)、CHCN(3.8)
血漿	CCIM(61.7)、CCBA(34.4)、CHCN(4.0)	CCIM(67.9)、CCBA(26.6)、CHCN(5.6)
胃内容物	シアゾファミド(97.2)、CCIM(2.8)	CCIM(100)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) トマト (散布処理)

Bz-<sup>14</sup>C-シアゾファミド及び Im-<sup>14</sup>C-シアゾファミドを用いた散布液を、ポット栽培のトマト (品種: Bush Beefsteak) に 1 週 1 回あたり 100 g ai/ha で 4 週間連続散布し、最終散布 1 日後に収穫した果実と茎葉を用いた植物体内運命試験が実施された。

果実における総残留放射能 (TRR) は 0.08~0.29 mg/kg であり、表面洗浄後の果実で 17.4%~45.8%TRR であった。表面洗浄した果実をジュースとパルプに分けたところ、表面洗浄後果実中の放射能の約 71~87% がパルプ中に、残りの約 13~29% がジュース中に存在した。洗浄液、パルプ、ジュースの合計中にシアゾファミドは 76.4~79.9%TRR 含まれ、主要代謝物は CCIM、CCTS であった。茎葉中ではシアゾファミドが 77.6~

79.1%TRR、CCIMが1.1~5.4%TRRであった。シアゾファミドは $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 基の転位(CCTS)、脱離(CCIM)の他、多様な代謝や抱合を受けるものと考えられた。(参照8)

## (2) トマト (土壌処理)

Bz- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミド及び Im- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミドを用いた散布液を、ポット栽培のトマト(品種:ポンテローザ)に1回あたり100 g ai/ha、1週間間隔で計4回表面に処理し、最終散布1日後(処理開始22日後)に収穫した果実、茎葉及び根部、及び表層より4 cm毎に分けて採取した土壌を用いた植物体内運命試験が実施された。

果実及び茎葉からは0.2% TAR (0.004~0.005 mg/kg) 及び0.2~0.3% TAR (0.010~0.014 mg/kg) が検出された。土壌では処理層(0~4 cm)から66.0~74.9% TAR が検出され、それ以下の層では3% TAR 未満であった。

シアゾファミドは、土壌表層に処理した場合トマトへほとんど吸収されず、また処理した大部分が土壌表層にとどまっていると考えられた。(参照9)

## (3) トマト (幼植物における吸収移行性試験)

Bz- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミド及び Im- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミドを用いた散布液(125~127  $\mu\text{g/mL}$ )の40  $\mu\text{L}$ を、6~7葉期の水耕栽培トマト(品種:ポンテローザ)の第4葉上に塗布し、処理3日後、7日後及び14日後に採取した試料を用いたトマト幼植物における吸収移行性試験が行われた。

処理7日後及び14日後におけるトマト幼植物体の処理葉では、表面洗浄液から87.1~115% TAR が検出され、洗浄後には0.3~0.5% TAR が検出された。処理葉以外の茎葉からは、放射能はほとんど検出されなかった。シアゾファミドは葉表面からはほとんど吸収されず、また、吸収されたとしても、他の部位への移行はほとんどせず葉表面にそのまま残っていると考えられた。(参照10)

## (4) ばれいしょ

Bz- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミド及び Im- $^{14}\text{C}$ -シアゾファミドを用いた散布液を、圃場栽培及び温室栽培のばれいしょ(品種、圃場:Kennebec、温室:superior)に1回あたり100 g ai/ha(低濃度処理)または400 g ai/ha(高濃度処理:代謝物同定用)、1週間間隔で低濃度処理群(圃場のみ)には2~3回、高濃度処理群の圃場栽培では3回、温室栽培では5回散布し、最終散布1週間後に収穫した塊茎及び茎葉を用いた植物体内運命試験が行われた。

塊茎中の総残留放射能は、低濃度処理群で0.8~1.9  $\mu\text{g/kg}$ 、高濃度処理群で16.5~21.7  $\mu\text{g/kg}$ であった。シアゾファミドは低濃度処理群、高濃度処理群とも2  $\mu\text{g/kg}$ 以下であり、可溶性生体成分から成る極性画分は19.7~55.6%TRRを占めた。結合性残渣は16.5~60.9%TRRを占めたが、主に塊茎中の澱粉に存在しており、シアゾファミドは植物体内で生体成分に取り込まれる程度にまで分解されることが考えられた。

茎葉の総残留放射能は、高濃度・温室栽培群で64.3~66.5 mg/kgであり、シアゾファミドが95.0~95.2%TRRを占め、主要代謝物はCCIM(1.8~2.3%TRR)であった。(参照11)



## (5) ブドウ

Bz-<sup>14</sup>C・シアゾファミド及び Im-<sup>14</sup>C・シアゾファミドを用いた散布液を、圃場栽培のブドウ（品種：Pinot Noir）に1回あたり100 g ai/ha、21～25日間隔で計5回散布し、最終散布44日後に収穫してジュース、フリーワイン及びワインに加工した試料を用いた植物体内運命試験が行われた。

果実中の総残留放射能は0.44～0.50 mg/kgであった。この果実を磨砕して果実と残渣に分別したところ、ジュースで0.073～0.077 mg/kg (15.4～16.4%TRR)、パルプで0.36～0.41 mg/kg (81.6～81.7%TRR)、ブレンダーの洗浄液で0.009～0.015 mg/kg (2.0～2.9%TRR) 検出された。パルプ、ジュース、ブレンダー洗浄液の中に含まれるシアゾファミドは合計で56.8～57.9%TRRであり、主要代謝物は極性物質（糖及びクエン酸を含む、以下同じ）が約10%TRR、CCIMが4.5～6.6%TRR認められた。少量代謝物として5-CGTC、CCIMの抱合体、CCTS、CCIM-AM、CCBA、HTIDが検出された。極性代謝物を含む糖を再結晶化したところ放射活性があったため、シアゾファミドは十分小さな化合物に分解し、生体成分に再吸収されたと考えられた。

フリーワインにはシアゾファミド、極性物質、5-CGTC、CCIM及びCCIMの抱合体がそれぞれ5.4～7.2%TRR、17.9～23.6%TRR、4.9～7.5%TRR、28.4%TRR及び2.3～3.3%TRR、また、ワインにはそれぞれ10.2～10.9%TRR、14.3～18.9%TRR、2.5～5.6%TRR、30.4～31.1%TRR及び1.5～3.7%TRR含まれていた。また、ワインを蒸留して得たエタノール中の残留放射能は1.1～1.3%TRRであった。茎葉にはシアゾファミド、極性物質及びCCIMがそれぞれ34.2～41.1%TRR、5.5～8.9%TRR及び2.6～3.1%TRR含まれていた。（参照12）

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 好氣的土壌中運命試験

Bz-<sup>14</sup>C・シアゾファミド及び Im-<sup>14</sup>C・シアゾファミドをそれぞれ100 g ai/haの用量で壤質砂土（米国オハイオ州）に添加後、20±2℃の暗所で59日間インキュベーションし、好氣的土壌運命試験が行われた。

59日間の二酸化炭素の発生量は11.9～14.1% TARであった。

土壌結合性放射能は処理15～20日後に最高となり、その後減少した後再び増加し、59日後には47.6～50.4% TARとなった。主要分解物はCCIM、CCIM-AM、CTCAであり、CCIMは処理5日後に最大(14.9～16.3% TAR)に達した。CCIM-AMは、Bz-<sup>14</sup>C・シアゾファミド処理区では処理26日後に11.0% TAR、Im-<sup>14</sup>C・シアゾファミド処理区では処理15日後に13.2% TARに達し、CTCAは処理44日後に9.2～9.8% TARに達したが、その後減衰し、59日後にはそれぞれ3.9～4.7% TAR、5.9～8.9% TAR、7.3～8.4% TARとなった。シアゾファミドの推定半減期及び90%分解期間はそれぞれ5日以下及び33～44日であった。

シアゾファミドは好気性土壌中で分解を受け、CCIM、CTCA等を経て結合性残渣に取り込まれ、最終的に二酸化炭素まで分解されたと考えられた。（参照13）

## (2) 嫌氣的湛水土壤中運命試験

Bz-<sup>14</sup>C-シアゾファミド及び Im-<sup>14</sup>C-シアゾファミドをそれぞれ 100 g ai/ha の用量で砂壤土（米国オハイオ州）に添加後、嫌氣的条件下で、20±2℃の暗所で 360 日間インキュベーションし、嫌氣的土壤中運命試験が行われた。

360 日間の二酸化炭素の発生量は 2.9~3.4% TAR であった。

土壤結合性放射能は処理 360 日後までに 80.1~82.6% TAR となった。主要分解物は CCIM、CCIM·AM、CTCA であり、CCIM は処理 7 日後に最高 (20.7~27.2% TAR) に、CCIM·AM は処理 7 日後に 10.3~14.1% TAR に、CTCA は 56 日後 18.9~21.3% TAR に達し、その後減衰して 360 日後にはそれぞれ 0.5~1.0% TAR、1.6~2.1% TAR、10.8~12.1% TAR となった。シアゾファミドの推定半減期及び 90% 分解期間はそれぞれ 4.75~6.80 日及び 28.0~37.6 日であった。

シアゾファミドは嫌氣性土壤中分解を受け、CCIM、CTCA 等を経て結合性残渣に取り込まれ、二酸化炭素まで分解されると考えられた。(参照 14)

## (3) 土壤吸着試験 (その 1)

シアゾファミドの土壤吸着試験が 4 種類の国内土壤（砂壤土：滋賀、軽埴土：茨城、埴壤土：愛知、砂質埴壤土：三重）を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 4.92~15.4、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 375~615 であった。(参照 15)

## (4) 土壤吸着試験 (その 2)

シアゾファミドの土壤吸着試験が 4 種類の海外土壤（壤質砂土：米国、pH7.6 の砂壤土：英国、pH6.9 の砂壤土：英国、砂土：独国）を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 4.14~87.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 657~2900 であった。(参照 16)

## (5) カラムリーチング試験 (熟成土壤)

Bz-<sup>14</sup>C-シアゾファミド及び Im-<sup>14</sup>C-シアゾファミドを壤質砂土（英国）に 100 g ai/ha の用量で添加した後 90 時間インキュベートし、土壤層を 30 cm とした同じ土壤の上端に添加後、48 時間、200 mm の降雨に相当する量 (181 mL/日×2 回) の 0.01 M 塩化カルシウム水溶液を流し、熟成土壤におけるカラムリーチング試験が実施された。

溶出液から 0.8% TAR 検出された。土壤層の 0~5 cm から 86.6~90.3% TAR 検出され、他のどの画分についても 4.0% TAR 以下であった。0~5 cm の土壤中の主な成分はシアゾファミド、CCIM 及び CCIM·AM であり、それぞれ 39.8~43.2% TAR、22.3~28.4% TAR 及び 10.8~12.0% TAR 検出された。(参照 17)

## (6) カラムリーチング試験 (非熟成土壤)

Bz-<sup>14</sup>C-シアゾファミド及び Im-<sup>14</sup>C-シアゾファミドを 4 種類の土壤（壤質砂土：米国、砂質壤土、壤質砂土及び砂土：独国）に 100 g ai/ha の用量で添加し、土壤層を 30 cm とした同じ土壤の上端に添加後、48 時間、200 mm の降雨に相当する量 (181 mL/日×

2回)の0.01 M塩化カルシウム水溶液を流し、非熟成土壌におけるカラムリーチング試験が実施された。

放射能回収率は84.7~95.0%であり、そのうち0.1~0.4%は溶出液から検出された。土壌層の0~5 cmから81.9~93.5%の放射能が検出され、他のどの画分についても6% TAR以下であった。土壌層の0~5 cm中の主な成分はシアゾファミド、CCIM及びCCIM-AMであり、当該土壌抽出物全体の放射能に対する割合として、それぞれ45.9~72.3%、11.0~41.3%及び不検出~8.5%検出された。(参照18)

#### (7) 土壌表面光分解試験

Bz-<sup>14</sup>C・シアゾファミド及びIm-<sup>14</sup>C・シアゾファミドの処理液50 µL(約1 µgのシアゾファミドを含む)を壤質砂土(英国、乾燥重約10g)に加え、約3 mmの厚さに広げた後、20±3°Cでキセノン光(波長:250~750 nm)照射及び非照射処置をそれぞれ12時間交互に30日間繰り返し、土壌表面光分解試験が実施された。

シアゾファミドの分解は光照射区、暗所対照区ともに速やかであり、主要分解物はCCIM、CCBAであった。CCIMの生成は暗所対照区及び光照射区ともに急速であったが、CCBAへの変換は暗所対照区の方が速かった。シアゾファミドの推定半減期は光照射区で93~104時間、暗所対照区で95~113時間、90%分解期間は光照射区で310~345時間、暗所対照区で315~376時間であった。本試験では、光照射の作用が水中光分解試験ほど顕著には観察されなかった。(参照19)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

Bz-<sup>14</sup>C・シアゾファミド及びIm-<sup>14</sup>C・シアゾファミドをpH 4、pH 5、pH 7及びpH 9の各緩衝液にそれぞれ濃度70 µg/Lになるように添加後、25±1°Cで30日間インキュベーションする加水分解試験が実施された。

25°CにおけるpH 4、pH 5、pH 7の各緩衝液での主要加水分解物はCCIMのみであった。pH 9では、CCIMのほかにCCIM-AMが生成した。30日後の各緩衝液中でのシアゾファミド、CCIM及びCCIM-AM(pH 9のみ)は14~21%TAR、74~83%TAR及び9~10%TARであった。シアゾファミドの推定半減期は10.6~13.3日であった。(参照20)

#### (2) 水中光分解試験(蒸留水及び自然水)

Bz-<sup>14</sup>C・シアゾファミド及びIm-<sup>14</sup>C・シアゾファミドを蒸留水及び非滅菌自然水(滋賀:琵琶湖水及び日野川水)にそれぞれ濃度約70 µg/Lになるように添加し、21±3°Cで12時間キセノン光を照射(光強度:646 W/m<sup>2</sup>、波長:290~800 nm)後、12時間非照射のまま静置し、蒸留水及び自然水における水中光分解試験が行われた。

暗所対照におけるシアゾファミドの分解は緩やかであり、1日後には90%程度まで減少した。光照射によってシアゾファミドは急速に分解し、1時間後のシアゾファミドは全供試水中で不検出であった。推定半減期は3.7~5.0分であり、これは北緯35°春期の太陽光換算で24~33分であった。主要分解物はCCIM、CCTS、CDTS及びHTIDであり、CCTSは処理10~30分後で約40%TARを占めた後、24時間後には2~3%TAR

に減少した。CCIM は処理 20~60 分後で 40~45%TAR を占め、24 時間後には 9~25%TAR に減少した。CDTS 及び HTID は徐々に増加し、24 時間後にそれぞれ 3.9~14.9%TAR 及び 11.5~18.3%TAR であった。24 時間後には、さらに分解が進んだ極性分解物群が Bz-<sup>14</sup>C・シアゾファミド処理区で 55~61%TAR、Im-<sup>14</sup>C・シアゾファミド処理区で 28~42%TAR に達した。なお、Im-<sup>14</sup>C・シアゾファミド処理区では放射能の損失が認められたが、これは二酸化炭素の発生によるものと考えられた。(参照 21)

### (3) 水中光分解試験 (緩衝液)

Bz-<sup>14</sup>C・シアゾファミド及び Im-<sup>14</sup>C・シアゾファミドを殺菌した pH 5 の酢酸緩衝液に濃度約 70 µg/L になるように添加後、25±2°C で Bz-<sup>14</sup>C・シアゾファミドは 36 日間、Im-<sup>14</sup>C・シアゾファミドは 30 日間キセノン光を照射 (光強度: 12.0 W/m<sup>2</sup>、波長 290~398 nm) し、緩衝液における水中光分解試験が行われた。

光照射によりシアゾファミドは急速に分解し、推定半減期は Bz-<sup>14</sup>C・シアゾファミドで 28~34 分であり、これは北緯 35° 春期の太陽光換算で 43~52 分であった。主要分解物は CCIM、CCTS 及び HTID であり、推定半減期はそれぞれ 20.7~25.6 日、2.1~2.3 日及び 41.6~46.1 日であった。(参照 22)

## 5. 土壌残留試験

火山灰淡色黒ボク軽植土 (茨城)、沖積細粒灰色低地灰褐系壤土 (長野) を用いて、シアゾファミド及び 3 種類の分解物を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。

結果は表 4 に示されている。シアゾファミドの推定半減期は、容器内試験では約 5~8 日、圃場試験では約 3~6 日であった。シアゾファミドに分解物を合わせた推定半減期は、容器内試験では約 8~26 日、圃場試験では約 7~14 日であった。(参照 23)

表 4 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度	土壌	シアゾファミド	シアゾファミド +分解物*
容器内 試験	純品 0.2 mg/kg 乾土	火山灰淡色黒ボク軽植土	5 日	8 日
		沖積細粒灰色低地灰褐系壤土	8 日	26 日
圃場 試験	水和剤 752 g ai/ha	火山灰淡色黒ボク軽植土	6 日	14 日
		沖積細粒灰色低地灰褐系壤土	3 日	7 日

\*: CCIM、CCIM-AM 及び CTCA

## 6. 作物残留試験

果実、野菜等を用いて、シアゾファミド及び代謝物 CCIM を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 及び 4 に示されている。最高値は、最終散布 3 日後に収穫したほうれんそうの 16.3 mg/kg であったが、7 日後に 12.7 mg/kg と減衰した。CCIM は、ほうれんそう及びこまつなでシアゾファミドの 2~3% 程度検出された以外は定量限界未満

又は0.1 mg/kg未満であった。(参照24,58,59,64,68,69)

別紙3及び4の作物残留試験の分析値を用いて、シアゾファミドを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表5に示されている。詳細は別紙5に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、予想される使用方法からシアゾファミドが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された大豆、レタス、ワケギ、みつば、とうがらし類、葉しょうが、えだまめ、おかひじきを含む全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表5 食品中より摂取されるシアゾファミドの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65歳以上) (体重:54.2 kg)
推定摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	404	227	330	429

## 7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表6に示されている。(参照25)

表6 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	結果の概要	
中枢神経系	一般状態	マウス	雄3	0, 320, 800, 2000, 5000 (腹腔内)	800	2000	2000 mg/kg 体重以上で自発運動能の低下、体重減少。
	ヘキバルブ タル睡眠	マウス	雄8	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000 (腹腔内)	51.2	128	128 mg/kg 体重以上で睡眠時間の延長。
循環器/呼吸器 血圧, 心拍数	ラット	雄5	0, 2000, 5000 (経口)	5000	>5000	影響なし	
自律神経系 体温, 瞳孔径	ラット	雄5	0, 800, 2000, 5000 (経口)	5000	>5000	影響なし	
炭末輸送	マウス	雄8	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000 (経口)	128	320	320 mg/kg 体重以上で炭末輸送の抑制。	
握力	ラット	雄5	0, 800, 2000, 5000 (経口)	5000	>5000	影響なし	
腎機能 尿量, 尿中 Na, K, Cl 排泄量, pH, 浸透圧, 潜血, 蛋白, 外分泌,	ラット	雄5	0, 2000, 5000 (経口)	5000	>5000	影響なし	

グルコース					
-------	--	--	--	--	--

・検体を0.5%CMC-Na水溶液に懸濁したものを用いた。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

シアゾファミドのSDラット及びICRマウスを用いた急性経口毒性試験、SDラットを用いた急性経皮毒性試験、SDラットを用いた急性吸入毒性試験が実施された。

各試験の結果は表7に示されている。急性経口LD<sub>50</sub>はラット及びマウスの雌雄で5000 mg/kg体重超、経皮LD<sub>50</sub>はラットの雌雄で2000 mg/kg体重超、吸入LC<sub>50</sub>はラットの雌雄で5.5 mg/L超であった。(参照26~29)

表7 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SDラット 雌雄各5匹	>5000	>5000	症状及び死亡例なし
	ICRマウス 雌雄各5匹	>5000	>5000	症状及び死亡例なし
経皮	SDラット 雌雄各5匹	>2000	>2000	症状及び死亡例なし。 投与部に軽微な紅斑(投与3日後以降消失)
吸入	SDラット 雌雄各5匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		暴露終了後、雌雄各1匹にラ音(翌日には消失)。雌に一過性の軽度な体重増加抑制(1%) 死亡例なし
		>5.5	>5.5	

シアゾファミドの代謝物CCIM、CCIM-AM及びCTCAのSDラット(一群雌雄各5匹)を用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表8に示されている。急性経口LD<sub>50</sub>はそれぞれ、ラットの雄で324 mg/kg体重、雌で443 mg/kg体重、雌雄で3000 mg/kg体重超及び雄で2950 mg/kg体重、雌で1860 mg/kg体重であった。(参照30~32)

表8 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

投与経路	検体	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	CCIM	324	443	腹臥位、自発運動能低下、はいずり歩行、深大呼吸、沈静、振戦、眼瞼下垂、流涎、鼻吻部被毛汚染、雌で円背位(翌日には消失) 雌雄とも256 mg/kg体重以上で死亡
	CCIM-AM	>3000	>3000	症状及び死亡例なし
	CTCA	2950	1860	削瘦、円背位、自発運動能低下または消失、呼吸緩徐、沈静、昏迷、体温低下、眼瞼下垂、鼻吻部及び肛門周囲部被毛汚染 雄3125 mg/kg体重以上、雌1221 mg/kg体重以上で死亡

## (2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制単回経口 (原体: 0, 80, 400, 2000 mg/kg 体重、溶媒: MC) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

400 mg/kg 体重投与群の雌で平均着地開脚度に増加が認められたが、投与前から高い平均着地開脚度を示していたため、投与によるものとは考えられなかった。いずれの投与群においてもシアゾファミドの投与による神経毒性影響は認められなかった。

本試験では、いずれの投与群においても検体投与に起因する毒性所見が認められなかったことから、一般毒性、神経毒性、神経病理作用に対する無毒性量は雌雄で 2000 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 33)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。眼に対し弱い刺激性、皮膚に対し非常に軽度の刺激性が認められた。(参照 34,35)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照 36)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体、雄: 0, 10, 50, 500, 5000 ppm、雌: 0, 50, 500, 5000, 20000 ppm: 平均検体摂取量は表 9 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 9 ラット 90 日間亜急性神経毒性試験の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	500 ppm	5000 ppm	20000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.597	2.91	29.5	295	
	雌		3.30	33.3	338	1360

20000 ppm 投与群の雌で肝比重量<sup>1</sup>増加、5000 ppm 投与群の雄で尿量及び尿中タンパク量の増加、血漿中塩素増加、T.Chol 及び TG 減少、好塩基性尿細管増加、5000 ppm 以上投与群の雌で腎比重量増加が認められた。

本試験において、5000 ppm 投与群の雄で尿中タンパク量の増加等、5000 ppm 以上投与群の雌で腎比重量増加が認められたため、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄: 29.5 mg/kg 体重/日、雌: 33.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 37)

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0, 40, 200, 1000 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

シアゾファミド投与に起因する毒性所見は認められなかった。

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

本試験において、シアゾファミド投与に起因する毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 1000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 38)

## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0, 4, 200, 1000 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で脾絶対・比重量低下が認められたが、病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的に意義はないものと考えられた。

シアゾファミド投与に関連する毒性所見は認められなかった。

本試験において、シアゾファミド投与に関連する毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 1000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 39,40)

### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 85 匹 : 主群 50 匹、残り 35 匹から無作為抽出した 10 匹ずつを中間屠殺群) を用いた混餌 (原体、雄 : 0, 10, 50, 500, 5000 ppm、雌 : 0, 50, 500, 5000, 20000 ppm : 平均検体摂取量は表 10 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 10 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	500 ppm	5000 ppm	20000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.336	1.68	17.1	171	856
	雌		2.01	20.2	208	

20000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制、RBC 減少、尿量増加、脳、肝及び腎比重量増加、白内障、5000 ppm 投与群の雄で血漿中塩素増加、T.Chol 低下、尿量増加、肝及び腎絶対・比重量増加が、5000 ppm 以上投与群の雌で腎比重量増加が認められた。投与に関連する病理組織学的変化は認められなかった。

全投与群で認められた精巣軟化の増加 (各群 80 匹中、対照群で 10 例、投与群で 17~23 例) は、病理組織学的検査において精巣軟化に該当する特定の病変の増加がなかったことから、偶発性のものと考えられた。

本試験において、5000 ppm 投与群の雌雄で腎比重量増加等が認められたことから、雌雄とも 500 ppm (雄 : 17.1 mg/kg 体重/日、雌 : 20.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 41)

### (3) 18ヶ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 70, 700, 7000 ppm : 平均検体摂取量は表 11 参照) 投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。